

Células madres estromales como Terapia Innovadora en el tratamiento de displasia broncopulmonar neonatal: revisión bibliográfica

Stromal stem cells as an innovative therapy in the treatment of neonatal bronchopulmonary dysplasia: literature review.

Evelyn Carolina Vaca Pérez¹ (evaca3740@uta.edu.ec) (<https://orcid.org/0009-0001-3652-360X>)

Patricia Graciela Nieto Gómez² (pg.nieto@uta.edu.ec) (<https://orcid.org/0000-0002-2578-6922>)

Resumen

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que afecta a neonatos, especialmente en aquellos con peso extremadamente bajo al nacer. Esta revisión explora el potencial de las células madre estromales (CME) en el tratamiento de la DBP, analizando estudios preclínicos y clínicos que destacan su eficacia y mecanismos de acción. Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicas como Proquest, Scopus, Springer, Web of Science, Google Scholar, seleccionando estudios entre 2018 y 2024. Se incluyeron investigaciones preclínicas y clínicas sobre el uso de células madre estromales para el tratamiento de la displasia broncopulmonar. Los resultados muestran que los pacientes que más se benefician del tratamiento con células madre mesenquimatosas (MSCs) para la displasia broncopulmonar (BPD) son principalmente los recién nacidos extremadamente prematuros, la administración temprana muestra resultados más favorables. Se concluye que aunque se han mostrado múltiples beneficios en los ensayos con animales aún hacen falta más estudios clínicos con el fin de optimizar los protocolos de tratamiento, especialmente en cuanto a la dosis y la elección de la vía de administración.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar, Células madre estromales, neonatos, prematuros extremos.

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease affecting neonates, especially those with extremely low birth weight. This review explores the potential of stromal stem cells (ESCs) in the treatment of BPD, analyzing preclinical and clinical studies highlighting their efficacy and mechanisms of action. A literature review was performed in scientific databases such as Proquest, Scopus, Springer, Web of Science, Google Scholar, selecting studies between 2018 and 2024. Preclinical and clinical research on the use of stromal stem cells for the treatment of bronchopulmonary dysplasia were included. The results show that the patients who benefit most from mesenchymal stem cell (MSCs) treatment for bronchopulmonary dysplasia (BPD) are

¹ Interno Rotativo de medicina. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

² Especialista en Pediatría y Neonatología. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

mainly extremely preterm infants, with early administration showing more favorable results. It is concluded that although multiple benefits have been shown in animal trials, further clinical studies are still needed in order to optimize treatment protocols, especially in terms of dosage and choice of route of administration.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, Stromal stem cells, neonates, extreme premature infants.

Introducción

La displasia broncopulmonar neonatal (DBP) es una enfermedad respiratoria crónica prevalente en recién nacidos prematuros, especialmente en aquellos con muy bajo peso al nacer. Se caracteriza por dificultad respiratoria progresiva que requiere ventilación mecánica prolongada, aumentando el riesgo de daño pulmonar crónico. Su etiología está asociada con inmadurez pulmonar, uso de oxígeno y ventilación mecánica invasiva, lo que lleva a alteraciones en los alvéolos distales, hiperplasia capilar y angiogénesis anómala. Afecta entre el 10-60% de neonatos que pesan menos de 1,500 gramos, y entre el 5-10% de estos pacientes son dados de alta con asistencia respiratoria, lo que incrementa la morbimortalidad, el costo sanitario y afecta su desarrollo neurosensorial y motor. La prevalencia de nacimientos prematuros, que representa el 10-11% de todos los nacimientos a nivel mundial, sigue en aumento, exacerbando este problema de salud pública.

A pesar de los avances en cuidados neonatales, las opciones terapéuticas actuales no abordan las causas subyacentes de la DBP. En este contexto, las células madre mesenquimales (MSC) surgen como una alternativa terapéutica prometedora. Gracias a sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y regenerativas, las MSC tienen el potencial de reparar tejido pulmonar, promover la regeneración alveolar y mejorar la función respiratoria. Estudios preclínicos han demostrado que las MSC derivadas de la gelatina de Wharton (GW-MSC) reducen la inflamación pulmonar y favorecen la recuperación en modelos animales, posicionándolas como una herramienta innovadora en el tratamiento de esta condición.

Las MSC son conocidas por su papel trófico y sus aplicaciones terapéuticas en diversas patologías. Estas células secretan moléculas bioactivas con propiedades inmunomoduladoras, proliferativas y angiogénicas, incluyendo factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor de crecimiento nervioso (FCN). Las GW-MSC, en particular, han mostrado capacidad de remielinización y soporte trófico en el sistema nervioso central, con potencial para regenerar tejido en enfermedades como la esclerosis múltiple. También se ha demostrado su efecto proangiogénico en la formación de microvasculatura y migración celular en células endoteliales cocultivadas, además de propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. Aunque se trabaja en estandarizar metodologías para su uso, se ha observado variabilidad en la proliferación celular *ex vivo*.

En conclusión, la DBP neonatal continúa siendo un desafío significativo debido a su alta prevalencia, morbimortalidad y costos asociados. Las terapias basadas en MSC, particularmente las GW-MS, ofrecen una prometedora alternativa terapéutica para abordar esta enfermedad al mejorar la regeneración pulmonar y mitigar el daño tisular. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales para estandarizar protocolos y optimizar su implementación clínica.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia del uso de células madre estromales como una terapia innovadora para el tratamiento de la displasia broncopulmonar neonatal. Este análisis abarca la exploración de los diferentes mecanismos de acción de estas células, así como sus diversas fuentes de origen, incluyendo la médula ósea, el tejido adiposo y el cordón umbilical, entre otras. Además, busca describir los beneficios terapéuticos y los posibles efectos secundarios asociados al tratamiento con células madre estromales en esta condición. A través de una revisión exhaustiva de la evidencia científica actualizada, se pretende identificar nuevos enfoques que optimicen los resultados clínicos en neonatos prematuros afectados por displasia broncopulmonar, promoviendo así estrategias más efectivas y seguras en su manejo.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio de revisión bibliográfica con la metodología que incluyó el desarrollo de criterios de selección, definición de las estrategias de búsqueda, selección estudios y extracción y síntesis de resultados.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios descriptivos, que evaluaron el uso de células madre estromales como nueva terapéutica y su utilización para el tratamiento de displasia broncopulmonar neonatal. Se incluyeron artículos científicos completos publicados dentro de los últimos 6 años, en idioma inglés y español, entre los años 2018 – 2024. Además, se excluyeron artículos realizados en animales, niños y que no demostraban resultados estadísticamente significativos.

Estrategia de búsqueda

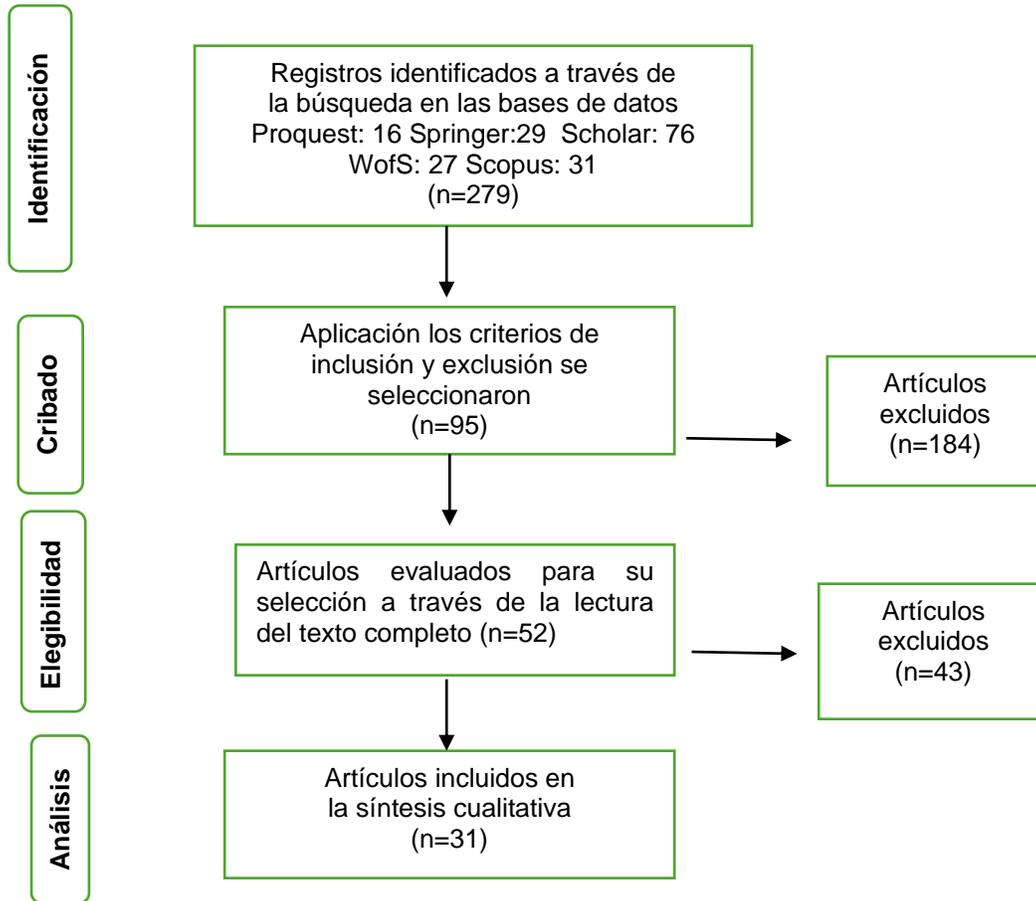
Se llevó a cabo una búsqueda electrónica sistemática de artículos publicados desde el 2018 hasta julio del 2024 en las bases de datos Proquest, Scopus, Springer, Web of Science, Google Scholar, además de fuentes de información verificadas a nivel internacional como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), para su búsqueda se utilizó palabras claves como: células madre, células madre estromales, displasia broncopulmonar, tratamiento de la displasia broncopulmonar, enfermedades en neonatos.

Extracción y síntesis de resultados

Este proceso se realizó mediante el uso de palabras clave que incluye: autores, año de publicación, características de la población, tipo de células madre, método utilizado.

Figura 1

Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA



Fuente: Elaboración propia

Resultados

Mecanismos de acción de las células madre estromales

En modelos preclínicos, las MSCs ejercen efectos antiinflamatorios y proangiogénicos, lo cual es crucial para mitigar el daño pulmonar inducido por la hiperoxia, una condición común en BPD (Collins, 2020). Uno de los mecanismos clave es la modulación del fenotipo de los macrófagos pulmonares. Las MSCs y sus exosomas derivados pueden suprimir el estado proinflamatorio "M1" de los macrófagos y promover un estado "M2" antiinflamatorio, lo que reduce la inflamación y mejora la función pulmonar (Willis et al., 2018). Además, las MSCs secretan factores solubles, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que promueven la angiogénesis y la reparación del tejido pulmonar (Braun et al., 2018).

Las MSCs también influyen en la transdiferenciación de las células epiteliales alveolares tipo 2 (AT2) en células tipo 1 (AT1), un proceso que puede ser perjudicial en condiciones de hiperoxia. Los exosomas derivados de MSCs han demostrado retrasar esta transdiferenciación, posiblemente a través de la regulación a la baja de la vía de señalización WNT5a (Ai et al., 2022). Además, las MSCs pueden mejorar la estructura alveolar y la función pulmonar al proteger las células epiteliales alveolares tipo II y las células endoteliales vasculares pulmonares, lo cual está asociado con la vía de señalización PTEN/Akt. Estos efectos combinados contribuyen a la restauración de la estructura alveolar y la función pulmonar, así como a la reducción de la hipertensión pulmonar en modelos de BPD (You et al., 2020).

Los pacientes que más se benefician del tratamiento con células madre mesenquimatosas (MSCs) para la displasia broncopulmonar (BPD) son principalmente los recién nacidos extremadamente prematuros. La administración temprana de MSCs ha mostrado resultados terapéuticos más favorables, especialmente en aquellos nacidos entre las 23 y 24 semanas de gestación. Un ensayo clínico de fase II reveló que, aunque la administración de MSCs no mejoró de manera significativa el resultado primario de muerte o BPD severa/moderada en el grupo general, sí se observó una mejora considerable en la incidencia de BPD severa en el subgrupo de 23 a 24 semanas de gestación (Ahn et al. 2021).

Además, los estudios preclínicos han demostrado que las MSCs y sus vesículas extracelulares derivadas pueden promover el desarrollo pulmonar y mejorar la función respiratoria en modelos animales de BPD, lo que subraya la importancia de la intervención temprana para maximizar los beneficios (Albertine et al., 2024). En contraste, la eficacia de las MSCs en pacientes mayores o en etapas más avanzadas de BPD es menos consistente, y los beneficios son limitados si no se administran múltiples dosis o si el tratamiento no se inicia en fases tempranas de la adultez (O'Reilly et al., 2020).

Los protocolos clínicos para la administración de células madre mesenquimales (MSCs) en neonatos, especialmente en aquellos extremadamente prematuros con displasia broncopulmonar (BPD), han sido objeto de investigación en diversos ensayos clínicos de fase I y II. Estos estudios han analizado tanto la seguridad como la viabilidad de distintas rutas de administración y dosis.

1. Administración Intravenosa: En un ensayo de fase I, se evaluó la administración de tres dosis intravenosas de MSCs derivadas del cordón umbilical en neonatos extremadamente prematuros (con un peso al nacer ≤ 1250 g y ≤ 28 semanas de gestación) que se encontraban en ventilación mecánica invasiva. Las dosis se administraron semanalmente, comenzando entre los días 7 y 14 después del nacimiento, con una dosis de 5×10^6 células/kg. Este protocolo resultó ser seguro y viable, sin que se reportaran eventos adversos graves relacionados con la infusión (Cerro et al., 2024).

2. Administración Intratraqueal: Otro enfoque utilizado ha sido la administración intratraqueal de MSCs derivadas de sangre de cordón umbilical. En un ensayo de fase I, se evaluaron dos dosis (1×10^7 y 2×10^7 células/kg) en neonatos prematuros con alto riesgo de desarrollar BPD. La administración se llevó a cabo entre los días 5 y 14 postnatales. Este método también fue bien tolerado, sin que se observaran efectos adversos graves asociados con el tratamiento (Cerro et al., 2024).
3. Resultados y Seguimiento: En un ensayo de fase II, se investigó la eficacia terapéutica de las MSCs en neonatos prematuros de 23 a 28 semanas de gestación. Aunque no se observó una mejora significativa en el resultado primario de muerte o BPD severa/moderada en el grupo general, sí se evidenció una mejora en la incidencia de BPD severa en el subgrupo de 23 a 24 semanas de gestación (Ahn et al., 2021).

La prevención de la displasia broncopulmonar (DBP) es un desafío importante en neonatología, especialmente para los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer, quienes están en mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad pulmonar crónica. Las estrategias preventivas se centran principalmente en minimizar la exposición a factores de riesgo como la ventilación mecánica prolongada y la oxigenoterapia, que son fundamentales en el tratamiento inicial de estos neonatos. Se ha demostrado que la ventilación no invasiva y el uso de técnicas de ventilación protectora, junto con un manejo adecuado del oxígeno, pueden reducir significativamente el riesgo de DBP (Lim et al., 2018).

Discusión

La displasia broncopulmonar neonatal (DBP) es una enfermedad respiratoria crónica común en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso, aunque también puede afectar a algunos niños no prematuros. Se caracteriza por dificultad respiratoria que empeora rápidamente en las primeras 48-72 horas de vida, requiriendo ventilación mecánica prolongada y aumentando el riesgo de daño pulmonar crónico. Además, algunos niños pueden necesitar oxígeno continuo hasta las 36-40 semanas de edad postmenstrual y estar expuestos a esteroides y diuréticos durante un tiempo prolongado. Esta enfermedad está asociada con la inmadurez pulmonar, el uso frecuente de oxígeno y ventilación mecánica invasiva, lo que favorece el daño pulmonar crónico. Se presenta con alteraciones en los alvéolos distales, hiperplasia muscular de los capilares y angiogénesis anómala, afectando entre el 10-60% de los neonatos que pesan menos de 1,500 gramos (Bonadies et al., 2020).

Es crucial considerar que entre el 5-10% de estos niños necesitan ser dados de alta con algún tipo de asistencia respiratoria, lo que provoca no solo problemas pulmonares, sino también en el desarrollo neurosensorial y motor. En estos casos, la morbimortalidad y los costos directos e indirectos que generan son importantes problemas de salud pública. La prevalencia de nacimientos prematuros es significativa a nivel mundial y sigue aumentando, representando entre el 10-11% de todos los

nacimientos. Las nuevas tendencias de trabajo en equipo en los servicios de salud perinatal han permitido la supervivencia de un número creciente de estos niños, especialmente aquellos con muy bajo peso al nacer, que sin la ventilación de alta frecuencia no habrían sobrevivido. Actualmente, los pacientes que requieren ventilación de alta frecuencia son una de las comorbilidades más comunes en los recién nacidos prematuros (Zini et al., 2023).

Aunque los avances en los cuidados neonatales han mejorado la supervivencia, las opciones terapéuticas actuales son limitadas y no abordan las causas subyacentes del daño pulmonar. En este contexto, las células madre mesenquimales (MSC) emergen como una prometedora alternativa terapéutica. Gracias a sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y regenerativas, las MSC tienen el potencial de reparar el tejido pulmonar dañado, promover la regeneración alveolar y mejorar la función respiratoria. Estudios preclínicos han mostrado resultados alentadores, donde el uso de MSC derivadas de la gelatina de Wharton y otros tejidos ha logrado reducir la inflamación pulmonar y favorecer la recuperación en modelos animales de DBP. Estos avances posicionan a las terapias basadas en MSC como una herramienta innovadora y esperanzadora para abordar esta compleja condición (Bonadies et al., 2020).

Las células madre mesenquimales (MSC) se destacan por su papel trófico y sus aplicaciones terapéuticas en diversas enfermedades. Esto se debe a la secreción de moléculas bioactivas con propiedades inmunomoduladoras y tróficas, incluyendo factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro, el factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales y el factor de crecimiento nervioso (FCN), además de factores antiapoptóticos, proliferativos y angiogénicos. En particular, las MSC derivadas de la gelatina de Wharton (GW-MSC) han mostrado expresiones endógenas de mRNA para neurotrofinas y una capacidad de promover la remielinización en modelos experimentales de encefalomiелitis autoinmune, destacando su potencial terapéutico para el soporte trófico en el sistema nervioso central (SNC) y la regeneración endógena en enfermedades como la esclerosis múltiple (Rawat et al., 2019).

El efecto proangiogénico de las GW-MSC ha sido demostrado en la formación de microvasculatura y la migración celular en células endoteliales cocultivadas (Edwards et al. 2014). Estas células también presentan propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. Aunque se busca estandarizar metodologías para optimizar su uso, se ha observado que las células CD34 pueden aparecer y desaparecer ex vivo durante la proliferación celular (El-Sayed et al., 2019).

Por otro lado, las microvesículas liberadas por las MSC en respuesta a aumentos de calcio intracelular juegan un papel clave en la remodelación de la membrana plasmática y en la comunicación intercelular. Estas vesículas, ricas en integrinas, proteínas de la matriz extracelular y otros componentes, encapsulan y protegen material genético como DNA, mRNA, ncRNA y miRNA, permitiendo el intercambio de información genética y la modulación de fenotipos celulares⁴⁰. Estudios han

demostrado que las microvesículas derivadas de células madre embrionarias pueden mejorar la supervivencia y expansión de células progenitoras al aumentar la expresión de genes clave como Oct-4 y GATA 2 (Van Niel et al. 2018).

Históricamente, las MSCs fueron aisladas por primera vez de la médula ósea hace más de 50 años, y desde entonces se han identificado en múltiples tejidos, incluyendo tejido adiposo, sangre del cordón umbilical y tejido dental (Yen et al., 2023). La investigación sobre células madre mesenquimatosas (MSCs) continúa siendo un área activa de estudio en numerosos países. A nivel mundial, hasta abril de 2023, se habían registrado 1120 ensayos clínicos relacionados con terapias basadas en MSCs. Aunque la lista completa de países no se detalla en la literatura médica, se destaca que países como la República de Corea lideran en la aprobación de terapias con MSCs, lo que refleja su avanzado nivel de investigación y desarrollo en este ámbito (Fernández et al., 2023).

De igual manera, Japón y varias naciones en Europa también han aprobado el uso de MSCs para algunas indicaciones clínicas, lo que subraya su continuo compromiso con la exploración de estas terapias (Krampera et al. 2021). Es crucial que la salud pública obstétrica y neonatal sea una prioridad en los sistemas de atención médica. La atención adecuada a las madres, recién nacidos y niños es fundamental para prevenir o tratar condiciones médicas complicadas como la displasia broncopulmonar. Esta enfermedad debe recibir la atención necesaria y no ser ignorada debido a su gravedad y falta de opciones de tratamiento efectivas.

El tratamiento de la displasia broncopulmonar (DBP) implica costos significativos para los sistemas de salud debido a la necesidad de cuidados intensivos neonatales prolongados, oxigenoterapia a largo plazo, ventilación mecánica y frecuentes hospitalizaciones posteriores por complicaciones respiratorias. En países desarrollados, el manejo de un recién nacido con DBP puede superar los \$100,000 USD durante el primer año de vida, sin considerar los costos adicionales asociados a las secuelas a largo plazo, como el retraso en el desarrollo o enfermedades respiratorias crónicas. Las terapias basadas en células madre mesenquimales (MSC) tienen el potencial de reducir estos costos al abordar directamente el daño pulmonar subyacente, disminuyendo la duración de las hospitalizaciones y la dependencia de terapias invasivas. Además, al mejorar la regeneración pulmonar y reducir las complicaciones crónicas, estas terapias podrían minimizar la necesidad de intervenciones posteriores y mejorar la calidad de vida de los pacientes, generando ahorros significativos tanto para las familias como para los sistemas de salud (Lim et al., 2018).

Tipos de células madre estromales y su importancia en la medicina regenerativa

Las CMEs (células madre embrionarias) son células pluripotentes que se localizan en diferentes tejidos del organismo. Su incorporación en protocolos clínicos se llevó a cabo con la esperanza de utilizarlas en terapias de medicina regenerativa, ya que tienen la capacidad de regenerar tejidos derivados de las tres capas embrionarias. Este

novedoso tratamiento despertó un gran interés en la comunidad médica, debido al descubrimiento de las células madre estromales, un tipo de CMEs que poseen propiedades regenerativas y no tienen el potencial de formar tumores, lo que las convierte en células no inmunogénicas (Tang et al., 2022).

Una de las ventajas de las CMEs es su capacidad de adherirse fácilmente a soportes biológicos, lo que facilita su incorporación en diversos tejidos y órganos del cuerpo. Además, son células fáciles de aislar, manipular, mantener e implementar en planes clínicos. Inicialmente, las CMEs se clasificaron según su origen en médula ósea y extra-medular, refiriéndose principalmente a las células madre estromales que se encuentran en el estroma de la médula ósea. Estas células reciben el nombre de células mesenquimales (Tang et al., 2022).

Las células madre mesenquimales (MSCs) se pueden obtener de diversas fuentes, tanto fetales como adultas, lo que las hace versátiles para aplicaciones en medicina regenerativa. Las fuentes más estudiadas y utilizadas incluyen la médula ósea, el tejido adiposo, la sangre del cordón umbilical, la gelatina de Wharton, el líquido amniótico, la placenta y el tejido dental (Kangari et al., 2020) (Tavakoli et al., 2020) Cada una de estas fuentes tiene características únicas en términos de capacidad de proliferación, potencial de diferenciación y perfil secretor, lo que puede influir en su aplicación clínica específica (Costela et al., 2022)

Por ejemplo, las MSCs derivadas de la médula ósea son ampliamente utilizadas en medicina regenerativa ortopédica debido a su capacidad de diferenciación en osteoblastos y condrocitos (Costela et al., 2022). Las MSCs del tejido adiposo son valoradas por su facilidad de obtención y su alta capacidad de clonogenicidad. Las células madre derivadas del tejido dental, como las de la pulpa dental, muestran tasas de proliferación superiores y son útiles para la regeneración de tejidos orales y dentales (Costela et al., 2022)

El uso de células madre mesenquimales (MSC) en neonatos representa una de las áreas más prometedoras en la medicina regenerativa, especialmente para condiciones como la displasia broncopulmonar (DBP). Estas células tienen la capacidad de modular la respuesta inflamatoria, promover la regeneración tisular y proteger contra el daño oxidativo, características cruciales en el tratamiento de neonatos prematuros con enfermedades pulmonares crónicas. Estudios preclínicos han demostrado que las MSC derivadas de la gelatina de Wharton y otros tejidos son seguras y efectivas, logrando reducir la inflamación y mejorar la estructura pulmonar en modelos animales. Además, ensayos clínicos iniciales han comenzado a explorar la viabilidad de las MSC en neonatos, mostrando resultados alentadores en términos de seguridad y tolerancia (Lim et al., 2018). Este enfoque terapéutico podría transformar el manejo de enfermedades neonatales al ofrecer alternativas menos invasivas y más efectivas que las opciones actuales.

Mecanismos de acción de las células madre estromales

Las MSCs ejercen sus efectos inmunomoduladores a través de la secreción de factores solubles como TGF- β , IL-10, y PGE-2, y mediante interacciones directas célula-célula (Harrell et al., 2019). Estos mecanismos permiten a las MSCs atenuar respuestas inflamatorias y promover un entorno regenerativo, lo cual es particularmente relevante en enfermedades inflamatorias y degenerativas (Wu et al., 2020).

En el contexto de enfermedades pulmonares como la displasia broncopulmonar, las MSCs pueden reducir la inflamación y promover la regeneración del tejido pulmonar mediante la secreción de factores de crecimiento y la diferenciación en células relacionadas con el pulmón (Hazrati et al., 2024).

Las células madre mesenquimatosas (MSC) tienen una notable capacidad inmunomoduladora, como lo evidencian varios estudios. Su secretoma puede alterar tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. Por ejemplo, en modelos de daño pulmonar, las MSC favorecen el cambio de los macrófagos alveolares de un fenotipo proinflamatorio (M1) a uno protector (M2), lo que atenúa la lesión. Además, promueven la expansión de linfocitos T reguladores y la inhibición de células T autoreactivas en modelos de daño encefálico. La modulación inmune de las MSC también incluye la proliferación de linfocitos B, así como efectos sobre neutrófilos, monocitos y células NK. Aunque estos mecanismos aún no se comprenden completamente, el contacto célula a célula y los factores solubles juegan un papel importante. Además, las MSC producen y liberan citoquinas y factores de crecimiento, como VEGF, que contribuyen a su capacidad inmunomoduladora (Harrell et al., 2019)

Beneficios terapéuticos potenciales

Las células madre mesenquimatosas (MSCs) tienen propiedades inmunomoduladoras que les permiten modular tanto las respuestas inmunitarias innatas como adaptativas. Esto se logra mediante la secreción de factores solubles como citoquinas y factores de crecimiento, los cuales inhiben las reacciones proinflamatorias y estimulan la actividad antiinflamatoria, siendo útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y degenerativas. Estas propiedades permiten que las MSCs atenuen la respuesta inmune perjudicial y promuevan un entorno regenerativo (Dabrowska et al., 2020).

Además, las MSCs son multipotentes y tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares, incluidos osteoblastos, condrocitos y adipocitos, lo que las hace valiosas para la reparación de tejidos dañados (Harrell et al., 2019).

Los efectos terapéuticos de las MSCs también se ejercen a través de su actividad paracrina, que implica la secreción de factores de crecimiento, citoquinas y vesículas extracelulares. Estos factores contribuyen a la remodelación tisular, la homeostasis celular y la modulación inmune. Además, las interacciones directas célula-célula desempeñan un papel importante en la regulación de las respuestas inmunitarias y en la promoción de la supervivencia celular (Huang et al., 2022).

Optimización de protocolos de administración

La administración de células madre mesenquimales (MSCs) en la displasia broncopulmonar (DBP) es un área de investigación activa, y la evidencia actual sugiere que el momento de la administración es crucial para maximizar su eficacia terapéutica.

Los estudios preclínicos han demostrado que la administración temprana de MSCs puede ser más beneficiosa. Por ejemplo, en modelos experimentales de DBP en roedores, la administración intratraqueal de MSCs derivadas de sangre de cordón umbilical en los primeros días postnatales (día 3) mostró una atenuación significativa del daño pulmonar inducido por hiperoxia, en comparación con la administración tardía (día 10) (Chang et al. 2013). Este efecto se atribuye a la capacidad de las MSCs para modular la respuesta inflamatoria y promover la reparación tisular en las fases iniciales del daño pulmonar.

Además, un estudio clínico en infantes prematuros sugirió que la administración de MSCs entre los días 5 y 14 postnatales podría ser segura y factible, aunque la eficacia terapéutica no fue concluyente en el grupo total. Sin embargo, en un subgrupo de infantes extremadamente prematuros (23 a 24 semanas de gestación), se observó una mejora significativa en la incidencia de DBP severa (Ahn et al., 2021).

Por otro lado, la administración de MSCs en etapas más avanzadas de la enfermedad o en la adultez temprana ha mostrado resultados menos consistentes. En modelos animales, la administración tardía de MSCs no logró atenuar el daño alveolar de manera efectiva, a menos que se administraran múltiples dosis (O'Reilly et al., 2020).

Estos neonatos fueron tratados con una administración intratraqueal de 10^7 o 2×10^7 células madre mesenquimatosas (MSC) derivadas del cordón umbilical. Ninguno de los bebés presentó efectos adversos, lo que respalda la seguridad del tratamiento con MSC a través de esta vía (Ahn et al., 2017).

La investigación sobre el uso de células madre mesenquimatosas (MSCs) en el tratamiento de la displasia broncopulmonar (BPD) ha avanzado considerablemente, particularmente en neonatos extremadamente prematuros. Los estudios clínicos y preclínicos han demostrado que las MSCs pueden ofrecer un enfoque terapéutico prometedor, mostrando beneficios en la reducción de la inflamación, promoción de la angiogénesis y mejora de la función pulmonar. Sin embargo, la aplicación clínica aún enfrenta varios retos, especialmente en términos de dosis, rutas de administración y los momentos óptimos para la intervención.

En estudios preclínicos, se ha observado que las MSCs, a través de su actividad paracrina, desempeñan un papel crucial en la modulación del sistema inmune, contribuyendo a la reducción de la inflamación y la promoción de la reparación pulmonar. Se ha demostrado que las MSCs pueden mejorar la función pulmonar y el desarrollo en modelos animales de BPD, especialmente en aquellos con ventilación mecánica invasiva, sugiriendo que la intervención temprana puede ser un factor clave para maximizar los beneficios terapéuticos (Willis et al., 2018; Braun et al., 2018). Además, estudios preclínicos y clínicos han demostrado que los exosomas derivados

de MSCs pueden mejorar significativamente el desarrollo pulmonar y reducir las lesiones en modelos de BPD experimental (Albertine et al., 2024). Sin embargo, los beneficios de las MSCs pueden ser limitados si no se administran de manera adecuada, lo que plantea la necesidad de determinar el protocolo de dosis óptima.

En cuanto a la administración clínica, los ensayos de fase I y II han explorado diferentes vías de administración de las MSCs, incluidas las dosis intravenosas e intratraqueales. En un ensayo de fase I con administración intravenosa, se observó que las MSCs derivadas del cordón umbilical eran seguras y factibles de administrar en recién nacidos extremadamente prematuros (Cerro et al., 2024). Otros estudios han examinado la administración intratraqueal, y aunque esta ruta también mostró ser segura, es necesario evaluar más a fondo los beneficios a largo plazo de esta intervención, especialmente en lo que respecta a la dosis y el momento de la administración (Powell & Silvestri, 2019). La administración temprana de MSCs, particularmente en neonatos nacidos entre las 23 y 24 semanas de gestación, parece ser la más beneficiosa, con una mejora notable en la incidencia de BPD severa en este subgrupo de pacientes (Ahn et al., 2021).

A pesar de los avances, los resultados de los ensayos clínicos han sido mixtos, y la eficacia de las MSCs en pacientes mayores o con formas más avanzadas de BPD sigue siendo incierta. En un ensayo de fase II, aunque no se observó una mejora significativa en el grupo general de neonatos prematuros, el subgrupo de 23 a 24 semanas de gestación mostró mejoras en la incidencia de BPD severa, lo que resalta la importancia de la intervención temprana (Ahn et al., 2021). Estos resultados sugieren que la ventana temporal para la intervención terapéutica con MSCs es crítica para maximizar los beneficios.

Conclusiones

Aunque las MSCs tienen un gran potencial terapéutico para la displasia broncopulmonar en neonatos prematuros, aún se requieren más estudios para optimizar los protocolos de tratamiento, especialmente en cuanto a la dosis y la elección de la vía de administración. A medida que la investigación clínica y preclínica avanza, se espera que los resultados continúen mejorando, lo que podría transformar el tratamiento de la BPD en un futuro cercano.

El análisis de la literatura científica demuestra que las células madre estromales representan una opción terapéutica prometedora para el manejo de la displasia broncopulmonar neonatal, destacan por su capacidad de modular la inflamación y estimular la regeneración del tejido pulmonar, ofreciendo una alternativa viable para una enfermedad que carece de tratamientos efectivos a largo plazo. Sin embargo, se identificó una falta de estandarización en los protocolos de administración y dosificación, lo que subraya la necesidad de investigaciones adicionales para optimizar los resultados clínicos. Es fundamental explorar la combinación de estas terapias con enfoques complementarios, lo que podría potenciar sus beneficios y optimizar los resultados clínicos, además, la implementación de protocolos estandarizados será

clave para garantizar la reproducibilidad de los resultados en diferentes contextos clínicos.

Se observó que las células madre estromales actúan a través de diversos mecanismos, incluyendo la inmunomodulación, la secreción de factores paracrinos y su potencial diferenciación celular. Además, se evaluaron las principales fuentes de origen de estas células, como la médula ósea, el tejido adiposo y el cordón umbilical, cada una con ventajas específicas. Entre ellas, el cordón umbilical se perfila como una fuente ideal debido a su fácil acceso, bajo riesgo para el donante y alta viabilidad celular, lo que la convierte en una opción prioritaria en el ámbito clínico.

El tratamiento con células madre estromales ha mostrado beneficios terapéuticos significativos, como la mejora de la función pulmonar, la reducción de la inflamación crónica y el potencial para mitigar el daño pulmonar asociado a la prematuridad. Sin embargo, también se reportaron posibles efectos adversos, incluidos el riesgo de infecciones y reacciones inmunológicas. Estos hallazgos destacan la importancia de implementar estrategias de monitorización estrictas durante y después de la administración del tratamiento, garantizando así la seguridad del paciente y el impacto en el manejo clínico.

La inclusión de terapias basadas en células madre estromales en la práctica clínica podría transformar significativamente el abordaje de la displasia broncopulmonar neonatal, ofreciendo una solución innovadora frente a los tratamientos convencionales. Esto no solo mejoraría la calidad de vida de los pacientes, sino que también reduciría las complicaciones asociadas a largo plazo, consolidando su papel como una estrategia terapéutica de vanguardia.

Referencias bibliográficas

- Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Lee, M. H., Sung, S.I., Lee, B.S., Kim, K.S., Kim, A.R. & Park, W.S. (2021). Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 10(8), 1129-1137. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0330>
- Ai, D., Shen, J., Sun, J., Zhu, Z., Gao, R., Du, Y., Yuan, L., Chen, C. & Zhou, J. (2022). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppress hyperoxia-induced transdifferentiation of rat alveolar type 2 epithelial cells. *Stem Cells and Development*, 31(3-4), 53-66. <https://doi.org/10.1089/scd.2021.0256>
- Albertine, K.H., Rebentisch, A., Dawson, E., Boerum, J.V., Major, E., Štipka, J., Foreman, H., Headden, D., Vordos, Z., Beck, E., Wang, Z., Yang, H., Yu, B., Dahl, M.J., Null, D.M., Bizzotto, D., Veneroni, C., Lavizzari, A., Dellacà, R.L., Delavoglia, E., Mitsialis, S.A., & Kourembanas, S. (2024). Mesenchymal Stromal Cell Extracellular Vesicles Improve Lung Development in Mechanically Ventilated Preterm Lambs. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 326(6). L770-L785. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00349.2023>

- Bonadies, L., Zaramella, P., Porzionato, A., Perilongo, G., Muraca, M., Baraldi, E. (2020). Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 15-39. <https://doi.org/10.3390/jcm9051539> .
- Braun, R. K., Chetty, C., Balasubramaniam, V., Centanni, R., Haraldsdottir, K., Hematti, P. & Eldridge, M.W. (2018). Intraperitoneal injection of MSC-derived exosomes prevent experimental bronchopulmonary dysplasia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 503(4), 2653-2658. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.019>
- Cerro Marín, M. J., Ormazábal, I. G., Gimeno-Navarro, A., Álvarez-Fuente, M., López-Ortego, P., Ávila-Álvarez, A., Arruza Gómez, L., González-Menchen, C., Labrandero de Lera, C., Lozano Balseiro, M., Moreno Gutiérrez, L., Melen Frajilich, G., Ramírez Orellana, M., Saldana García, N., Pavon Delgado, A., Vento Torres, M. (2024). Repeated intravenous doses of human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for bronchopulmonary dysplasia: Results of a phase 1 clinical trial with 2-year follow-up. *Cytotherapy*, 26(6), 632-640. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.02.028>
- Collins, A. (2020). Stem-cell therapy for bronchopulmonary dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(2), 210-215. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000862>
- Costela-Ruiz, V. J., Melguizo-Rodríguez, L., Bellotti, C., Illescas-Montes, R., Stanco, D., Renata Arciola, C. & Lucarelli, E. (2022). Different sources of mesenchymal stem cells for tissue regeneration: A guide to identifying the most favorable one in orthopedics and dentistry applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6356. <https://doi.org/10.3390/ijms23116356>
- Dabrowska, S., Andrzejewska, A., Janowski, M. & Lukomska, B. (2020). Immunomodulatory and regenerative effects of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles: Therapeutic outlook for inflammatory and degenerative diseases. *Frontiers in Immunology*, 11, 591065. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591065>
- El-Sayed, M., El-Feky, M. A., El-Amir, M. I., Shaimaa Hasan, A., Tag-Adeen, M., Urata, Y., Goto, S., Luo, L., Yan, C. & Tao-Sheng, L. (2019). Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells: cell origin and cell quality variations. *Molecular Biology Reports*, 46(1), 1157-1165. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-04582-w>
- Fernández-Garza, L. E., Barrera-Barrera, S. A. & Barrera-Saldaña, H. A. (2023). Mesenchymal stem cell therapies approved by regulatory agencies around the world. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(9), 1334. <https://doi.org/10.3390/ph16091334>
- Harrell, C. R., Jankovic, M. G., Fellabaum, C., Volarevic, A., Djonov, V., Arsenijevic, A., & Volarevic, V. (2019). Molecular mechanisms responsible for anti-inflammatory

- and immunosuppressive effects of mesenchymal stem cell-derived factors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1084, 187-206. https://doi.org/10.1007/5584_2018_306
- Hazrati, A., Mirarefin, S. M. J., Malekpour, K., Hazrati, A., Javad Mirarefin, S.M., Malekpour, K., Rahimi, A., Khosrojerdi, A., Rasouli, A., Akrami, S. & Soudi, S. (2024). Mesenchymal stem cell application in pulmonary disease treatment with emphasis on their interaction with lung-resident immune cells. *Frontiers in Immunology*, 15, 1469696. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1469696>
- Huang, Y., Wu, Q., & Tam, P. K. H. (2022). Immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cells and their potential clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10023. <https://doi.org/10.3390/ijms231710023>
- Kangari, P., Talaei-Khozani, T., Razeghian-Jahromi, I., & Razmkhah, M. (2020). Mesenchymal stem cells: Amazing remedies for bone and cartilage defects. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 492. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02001-5>
- Krampera, M. & Le Blanc, K. (2021). Mesenchymal stromal cells: Putative microenvironmental modulators become cell therapy. *Cell Stem Cell*, 28(10), 1708-1725. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.09.006>
- Lim, R., Malhotra, A., Tan, J., & Mockler, J. C. (2018). Cell-based therapies for bronchopulmonary dysplasia: Future directions. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 78. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00078>
- O'Reilly, M., Möbius, M. A., Vadivel, A., Ionescu, L., Fung, M., Eaton, F., Greer, J.J., & Thébaud, B. (2020). Late rescue therapy with cord-derived mesenchymal stromal cells for established lung injury in experimental bronchopulmonary dysplasia. *Stem Cells and Development*, 29(6), 364-371. <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0116>
- Powell, S. B., & Silvestri, J. M. (2019). Safety of intratracheal administration of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells in extremely low birth weight preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 210, 209-213.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.029>
- Rawat, S., Gupta, S. & Mohanty, S. (2019). *Mesenchymal stem cells modulate the immune system in developing therapeutic interventions*. Immune Response Activation. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/65290>
- Tang, E., Zaidi, M., Wen-Huey, L., Govindasamy, V., Kong-Yong, T., Khong-Lek, T., Kumar Das, A., & Soon-Keng, C. (2022). Headway and the remaining hurdles of

- mesenchymal stem cells therapy for bronchopulmonary dysplasia. *The Clinical Respiratory Journal*, 16(10), 629-645. <https://doi.org/10.1111/crj.13540>
- Tavakoli, S., Ghaderi Jafarbeigloo, H. R., Shariati, A., Jahangiryan, A., Jadidi, F., Jadidi Kouhbanani, M.A., Hassanzadeh, A., Zamani, M., Javidi, K., & Naimi, A. (2020). Mesenchymal stromal cells; a new horizon in regenerative medicine. *Journal of Cellular Physiology*, 235(12), 9185-9210. <https://doi.org/10.1002/jcp.2980>
- Willis, G. R., Fernández-Gonzalez, A., Anastas, J., Vitali, S.H., Liu, X., Ericsson, M., Kwong, A., Mitsialis, S.A. & Kourembanas, A. (2018). Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(1), 104-116. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0925OC>
- Wu, X., Jiang, J., Gu, Z., Zhang, J., Chen, Y., & Liu, X. (2020). Mesenchymal stromal cell therapies: Immunomodulatory properties and clinical progress. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 345. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01855-9>
- Yen, B. L., Liu, K. J., Sytwu, H. K., & Yen, M. L. (2023). Clinical implications of differential functional capacity between tissue-specific human mesenchymal stromal/stem cells. *The FEBS Journal*, 290(11), 2833-2844. <https://doi.org/10.1111/febs.16438>
- You, J., Zhou, O., Liu, J., Zou, W., Zhang, L., Tian, D., Dai, J., Luo, Z., Liu, E., Fu, Z., & Zou, L. (2020). Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles alleviate lung injury in rat model of bronchopulmonary dysplasia by affecting cell survival and angiogenesis. *Stem Cells and Development*, 29(23), 1520-1532. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0156>
- Zini, T., Miselli, F. & Berardi, A. (2023). Noninvasive Monitoring Strategies for Bronchopulmonary Dysplasia or Post-Prematurity Respiratory Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Children (Basel)*, 10(11), 1753. <https://doi.org/10.3390/children10111753>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autores: Los autores participaron en la búsqueda y análisis de la información para el artículo, así como en su diseño y redacción.